Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Bonn.
Direktor: Prof. Dr. Siebke.

Die Behandlung der nicht klimakterischen Follikelpersistenz

und ihre Ergebnisse.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn.

Vorgelegt am 24. Juni 1937

von

Johanna Kallewegge

aus Bochum.

Bonn 1937 / Buchdruckerei H. Trapp, Stiftsgasse 11.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. H. Rupp.

Korreferent: Prof. Dr. H. Siebke.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

in Liebe und Dankbarkeit zugeeignet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554806_0062

Eine besonders wichtige Rolle in der Frauenheilkunde spielt die Behandlung der abnormen Gebärmutterblutungen. Um die Klärung ihrer verschiedenen Ursachen haben sich ganz besonders R. Schröder und seine Schüler verdient gemacht.

Es war vor allem die Entdeckung, daß die Gebärmutter und insbesondere ihre Schleimhaut cyklischen Wandlungen unterworfen ist, die abhängig sind von den anatomischen und funktionellen Vorgängen im Follikelapparat des Eierstocks, die ihrerseits selbst ein Ausdruck „cyklischer Tätigkeit" des Hypophysenvorderlappens darstellen. Aus den erwähnten Arbeiten der Schröder'schen Schule heben sich besonders folgende Sätze heraus:

1. Es gibt Störungen der Blutungsstärke, des Blutungstempos und der Blutungsdauer.
2. Blutungen, die aus der Anamnese als Periodenblutungen angesprochen werden müssen, indizieren eine diagnostische Abrasio nicht.
3. Bei allen acyklischen Blutungen aber ist die Ursache der Blutung durch Abrasio und durch histologische Untersuchung des entfernten Materials zu klären.

Zu den Erkrankungen, die acyklische Blutungen bedingen, gehört auch die Follikelpersistenz mit glandulär-cystischer Hyperplasie des Endometriums. (R. Schröder).

Das Wesentliche hierbei ist der Fortfall der Corpus luteum-Phase.

Zwar reift in diesem Fall im Ovar ein Follikel heran, aber es tritt weder Ovulation oder Gelbkörperbildung noch Atresie ein, vielmehr persistiert er noch kürzere oder längere Zeit, (R.

Schröder) bezw. wird er von einem neuen Follikel abgelöst (R. Meyer).

Das Hormon des Follikels wirkt dauernd auf die Functionalis der Gebärmutterschleimhaut, sodaß es zur pathologischen Proliferation des Interstitiums und der Drüsen, also zur „glandulär-cystischen Hyperplasie“ kommt.

Bald reicht die Gefäßversorgung der Basalis nicht mehr aus, um diese hyperplastische Schleimhaut zu ernähren. Es treten Stasen in den oberflächlichen Venen auf, was die Nekrose des umliegenden Gewebes zur Folge hat. Letzteres wird ins Uteruslumen abgestoßen, wodurch dann Gefäße eröffnet werden. So beginnt die Blutung. Sie dauert solange, bis die ganze pathologisch proliferierte Schleimhaut abgestoßen ist. Dieses wiederum hängt zeitlich von der Persistenz des Follikels im Ovar ab.

Das klinische Bild der Erkrankung stellt sich in den typischen Fällen folgendermaßen dar: von einem gewissen Zeitpunkt ab kommen die Menses nicht mehr mit der gewohnten Regelmäßigkeit, sondern in ungleichen Abständen (Tempoanomalien: Tietze, Soeske). Plötzlich tritt eine Amenorrhoe ein, die dann einer Dauerblutung Platz macht. Sie beginnt zwar schwach, wird aber rasch stärker und kann innerhalb weniger Wochen zu hochgradiger Anaemie führen.

Die glandulär-cystische Hyperplasie hat zwei Praedilektionsalter: kurz nach der Menarche und kurz vor der Menopause. Seltener tritt sie in den dazwischen liegenden 20er und 30er Jahren auf.

Sie neigt zu Rezidiven. Das verschafft ihr das große, praktische Interesse. Die Behandlung stellt an den Arzt die größten Anforderungen an Geduld und bedeutet für die Patientin eine außerordentliche psychische Belastung. Die Therapie der klimakterischen Follikelpersistenz (jenseits des 43. Lebensjahres) ist leicht. Wenn sich die Dauerblutung wiederholt, werden die Ovarien durch Röntgenstrahlen außer Tätigkeit gesetzt. Diese einfache Methode darf aber bei jungen Mädchen und bei Frauen in der Geschlechtsreife nicht angewandt werden. Auch die temporäre Röntgen-

kastration kommt heute nach der Meinung der meisten Autoren nicht mehr in Frage.

Zwar gelingt die Stillung einer Dauerblutung aus der hyperplastischen Schleimhaut durch Abrasio praktisch immer, auch bei der geschlechtsreifen Frau. Aber schon bei jungen Mädchen stößt man aus verständlichen Gründen auf Schwierigkeiten. Jeder wird einsehen, daß auch im höheren Alter rasch aufeinanderfolgende Abrasionen keineswegs gleichgültige Eingriffe sind. Trotzdem erweisen sie sich gelegentlich als notwendig. Erfahrene Gynäkologen berichten von Frauen, die im Laufe der Jahre 7 mal und noch mehr wegen rezidivierenden Dauerblutungen abradiert werden mußten.

Als „Spontanheilung", die aber wegen ihrer Seltenheit keine Rolle spielt und mit der man deshalb bei der Aufstellung eines Heilplanes nicht rechnen darf, ist die gelegentlich doch noch, allerdings spät, eintretende Umwandlung des Follikels in ein Corpus luteum anzusehen. Damit hört der Proliferationsreiz auf die Uterusschleimhaut auf. An die Stelle des Follikelhormons tritt dann das Gelbkörperhormon, das die pathologisch gewucherte Funktionalis in die Sekretionsphase bringt. So wird der Cyklus wieder in die normale Bahn geleitet. Die Blutung aus der Mukosa hört allmählich auf. Degeneriert nun das Corpus luteum, so stößt sich auch die von ihm aufrechterhaltene Schleimhaut unter Blutung ab, was eine normale Regel darstellt.

Die Ursache der Follikelpersistenz ist unbekannt. Ob die Störung im hormonalen Zusammenspiel zwischen Hypophysenvorderlappen und Ovar eine primäre Erkrankung des Vorderlappens oder des Eierstocks ist, kann bis heute noch nicht mit Bestimmtheit gesagt werden.

Wenn man von der Abrasio und der anschließenden Strahlenbehandlung wie z. B. die intrauterine Radiumeinlage und die Röntgenbestrahlung absieht, deren Wirkung ja über das Ovar geht, so bestehen in therapeutischer Beziehung noch solche Möglichkeiten, die meist eine Stillung der augenblicklich bestehenden Dauerblutung im Auge haben, seltener aber eine Verhinderung von Rezidiven:

1.) Injektion von Haemostyptica.
2.) Röntgenbestrahlung der Milz, um die Blutgerinnung zu beschleunigen.
3.) Operative Entfernung des persistenten Follikels aus dem Ovar, bezw. Resektion beider Ovarien.
4.) Supravaginale Amputation des Uterus.
5.) Verkochung der Uterusschleimhaut und zwar der Basalis nach Entfernung der Funktionalis mit Heißdampf.
6.) Beeinflussung des Follikels oder der hyperplastischen Schleimhaut auf normalem Wege.

ad 1 u. 2) Wer das Zustandekommen der Blutungen bei glandulärer Hyperplasie kennt, sieht bald ein, daß weder durch vermehrte Muskelkontraktionen des Uterus noch durch Beschleunigung der Blutgerinnung ein wesentlicher Erfolg erzielt werden kann. Es blutet doch solange, als die pathologische Schleimhaut vorhanden ist, und diese wird ja durch die erwähnten therapeutischen Maßnahmen garnicht beeinflußt.

ad 3) Von den größeren operativen Eingriffen ist dieser noch der ungefährlichere, allerdings auch der einfachste. Er entspringt zwar der richtigen Anschauung, daß der persistente Follikel die Dauerblutung verursacht. Aber er rechnet nicht mit der Tatsache, daß schon die nächste Follikelgeneration, die ja zur Zeit der Operation noch garnicht in Erscheinung tritt, schon wieder eine Dauerblutung veranlassen kann. Immerhin nimmt diese Methode nicht die Fortpflanzungsfähigkeit der Frau.

ad 4) Jedoch gilt dies von der Amputation oder Exstirpation des Uterus. Es werden zwar Rezidive mit Sicherheit verhindert. Diese „Heilung“ aber ist mit einem sehr großen Opfer verbunden. Denn nach völliger Ausheilung der Erkrankung besteht bei der geschlechtsreifen Frau durchaus noch die Schwangerschaftsmöglichkeit (Volk), die

natürlich durch diese verstümmelnden Operationen vernichtet wird.

ad 5) Die in früheren Jahren nicht selten ausgeführte Verkochung der Uterusschleimhaut (Atmokausis), die aber später von der Bestrahlungsmethode verdrängt wurde, wird neuerdings wieder häufiger empfohlen. (Holzapfel, Fuchs; Klinik Stoeckel.) Man erreicht dadurch eine Verödung der Funktionalis ohne die Ovarien zu schädigen. Das ist der grundsätzliche Unterschied gegenüber der intrauterinen Radiumeinlage. Die reichsten Erfolge bieten die auf Follikelpersistenz beruhenden praeklimakterischen Blutungen. Wirkt der Dampf 3 Minuten auf die Schleimhaut ein, so wird fast stets eine vollständige Vernichtung derselben erzielt, die zur Menopause führt. Bei Frauen im geschlechtsreifen Alter wird eine oberflächliche Vaporisation von $^3/_4$ bis 1 Minute angewandt. Die Blutungen stehen für einige Zeit, manchmal bis zu einem Jahr und länger. Immerhin bleibt genügend Schleimhaut für eine Regeneration.

ad 6) Die seit einigen Jahren bekannte Hormonbehandlung kommt von allen angeführten Methoden einer ätiologischen Therapie am nächsten. Grundsätzlich sind zwei Hormone zu erwähnen: das gonadotrope Hormon, das im Schwangerenblut und -harn vorhanden ist, und das Corpus luteum-Hormon. Das erstere wird von vielen Autoren bekanntlich als aus zwei Komponenten bestehend angesehen, nämlich der einen, die bei den Nagern eine Follikelreifung hervorruft, und der anderen, die eine Umwandlung dieser Follikel in gelbe Körper verursacht. Auch bei Frauen hat das „Schwangerschaftshormon", das ein Produkt der Plazenta ist, luteinisierende Wirkung (Hamblen, Büttner). Es ist also das gegebene Mittel, um den persistenten Follikel in

die vorgeschriebene Bahn zu zwingen. Das so entstandene Corpus luteum bringt die hyperplastische Schleimhaut mit seinem Luteohormon allmählich in die Sekretionsphase. Damit läuft dann die Erkrankung so ab, wie es oben als seltener Spontanverlauf geschildert wurde. Das Hormon kann entweder mit Hilfe einer Transfusion von Schwangerenblut (Clauberg) oder in Form der handelsüblichen Fabrikpräparate („Prolan"-Bayer, „Pregnyl"-Degewop, „Horpan"-Sächs. Serumwerk u. a.) zugeführt werden.

Die Therapie mit Luteohormon verzichtet auf eine unmittelbare Beeinflussung des Follikels. Hier ist der Angriffspunkt die erkrankte Schleimhaut selbst, deren Umwandlung durch das künstliche Hormon genau so herbeigeführt wird, wie durch das körpereigene (Clauberg). Der Blutstillungsmechanismus ist der gleiche wie bei der Behandlung mit dem gonadotropen Hormon. Aber die Blutung steht hier viel rascher, weil der die Funktionalis umwandelnde Wirkstoff unmittelbar verabreicht wird, und so nicht erst die Corpus luteum-Bildung im Ovar zustande kommen muß.

Das Luteohormon wird in Form von Fabrikpräparaten injiziert, die aber sehr teuer sind („Proluton", „Progestin" und „Luteogan"). Das ist ein Nachteil der Hormontherapie, der ihrer ausgedehnten, praktischen Anwendung sehr im Wege steht. Dennoch ist sie allen anderen praktischen Behandlungsmethoden überlegen. Das zeigt die kurze Übersicht. Aus dieser Erkenntnis heraus wurde sie von sehr vielen Kliniken aufgegriffen. Vor allem, da sie doch als einzige Therapie die sichere Möglichkeit bietet, jede Blutung aus glandulär-hyperplastischer Schleimhaut ohne lokalen Eingriff zu beenden, vorausgesetzt, daß die Dosierung der Hormonprä-

parate richtig gewählt wird. Durch Zufuhr von Hormonen ist die einzelne Blutung also zu beherrschen. Es ist nun die Frage, ob diese Therapie auch einen hindernden Einfluß auf das Auftreten der Rezidive hat. Man würde den hohen Preis der Präparate leichter in Kauf nehmen, wenn diese Frage im bejahenden Sinne gelöst würde.

Die Hormonbehandlung ist noch verhältnismäßig jung. Immerhin liegen bereits einige Angaben über Dauerresultate nach ein- oder mehrmaliger Verabreichung von Hormonen vor.

Siebke hat bei 30 Patientinnen während einer rezidivierenden Dauerblutung Praehormon B in folgender Weise gegeben:

Am 1., 2. und 3. Tag je zwei Injektionen Praehormon B intramuskulär, dazu täglich 2—3 Suppositorien.

Am 4. und 5. Tag nur 2—3 Suppositorien (insgesamt etwa 3150 R. E.).

Um weiteren Rezidiven vorzubeugen, mußten die Frauen wiederholt, wöchentlich einmal, im Verlauf von 38 Stunden möglichst oft ein Zäpfchen in den Darm einführen. Erfolg: Unter 30 Fällen 7 Versager.

In der Folgezeit haben sich auffallenderweise nur wenige Autoren mit der Praehormontherapie beschäftigt. Jedenfalls fehlen Aufstellungen anderer Kliniken.

Außer Praehormon B wurden im wesentlichen „Prolan“ (Bayer) und „Pregnyl“ (Degewop) verwendet. Diese Präparate sind in Ampullen zu 100 und 500 R. E. (Ratteneinheiten) im Handel. Man muß sich aber darüber klar sein, daß die angegebenen Zahlen nur auf den Follikelreifungs- und nicht auf den Luteinisierungsfaktor zu beziehen sind. Es besteht zwischen beiden kein konstantes Verhältnis. Nur der Luteinisierungsfaktor ist für die Therapie der Follikelpersistenz brauchbar. Erwähnt sei noch, daß die Ratteneinheit dieses plazentaren Hormons 2—3 mal kleiner ist, als die Mäuseeinheit (Hamburger). Auch über die Wirkung der erwähnten Fabrikpräparate fehlen größere Erfahrungen.

Büttner hat gezeigt, daß man mit 3000—10500 R.E. einen persistenten Follikel zu einem Corpus luteum machen kann. Allerdings hatte er bei ähnlichen Dosen auch Mißerfolge. Ob aber Rezidive verhindert wurden, ließ sich bei der kurzen Beobachtungszeit nicht feststellen.

Einen besseren Überblick gewinnt man aus der Zusammenstellung der Krankheitsfälle, bei denen Schwangerenbluttransfusionen gemacht wurden.

Siebke berichtet von 11 Patientinnen, die 300 ccm Blut erhielten. Alle blieben von Rückfällen verschont. Ehrhardt und Winkler übertrugen je 500—1000 ccm Gravidenblut. Von 25 Frauen blieben 10 zwei Jahre lang in ärztlicher Beobachtung. Bei 8 regularisierte sich der Cyklus, 2 erlitten Rezidive.

Erfolge sahen ferner Clauberg, der die Zahl der Fälle nicht angegeben hat und Damm, der von 2 Patientinnen berichtet.

Büttner ist in seiner schon erwähnten Arbeit absichtlich nicht auf die Zahl der Dauererfolge nach Schwangerenblutübertragung eingegangen. Ihm erschien die Beobachtungszeit häufig zu kurz. Auch handelte es sich nicht in jedem Fall um ein Rezidiv. Immerhin ist erwähnenswert, daß von den 8 Fällen der Tabelle, die hier in Frage kommen (Nr. 7—10, 11a, 12a, 14, 15 und 18) sich nur einer findet (11a), bei dem es nach kurzer Zeit schon (2 Monate) zu einem Rückfall kam.

Büttner lenkt vor allem auch das Augenmerk auf die Frage der Abhängigkeit des Dauererfolges von dem primären Erfolg; d. h., er hält es auf Grund von Überlegungen für wahrscheinlich, daß der erstere häufiger dann zu erwarten ist, wenn die Hormonbehandlung erfolgreich war, also den Follikel in ein Corpus luteum umwandelte, als wenn ihr das nicht gelang. Dieses ist entweder, weil die Therapie zu spät einsetzte, bezw. der Follikel schon atretisch war, oder weil die gegebene Hormonmenge nicht genügte. Man kann aber nur mit Hilfe eines großen Materials endgültig die Frage lösen.

Noch dürftiger als die Ergebnisse der Behandlung mit gonadotropem Hormon sind die mit dem Luetohormon. Clauberg

sah keine Rezidive. Zahlen werden von ihm aber nicht angegeben. Er hat mit größeren Dosen, wie 5—15 K.E. tägl., gearbeitet. Es ist dies im Gegensatz zu Kaufmann, der in derselben Zeit nur 1—2 K.E. Luteohormon injizierte. Letzterer erzielte gute primäre und in 8 von 16 Fällen auch Dauererfolge.

Mit ähnlich kleinen Dosen (insgesamt 6—17 K.E.) haben Kaufmann und Bichel, Philipp und Knab eine Blutstillung erreicht, was aber erstaunlich ist, wenn man weiß, daß zur Umwandlung einer normalen Proliferationsphase mehr als 30 K.E. notwendig sind. (Kaufmann.)

P. N. Damm hat 2 Patientinnen wegen rezidivierender glandulärer Hyperplasie mit 13 bezw. 35 K.E. Luteohormon behandelt. Der Dauererfolg blieb aus. Er ließ sich erst durch Schwangerenbluttransfusion (s. o.) herbeiführen. Immerhin darf man aber von diesen beiden Fällen aus nicht auf eine Überlegenheit des gonadotropen über das Corpus luteum-Hormon schließen.

An der Universitäts-Frauenklinik Bonn wurde bis Ende des Jahres 1935 die Follikelpersistenz während der Geschlechtsreife vorwiegend durch Abrasionen, Haemostyptica und kleinen Hormondosen behandelt. Von Beginn des Jahres 1936 an ist eine Therapie mit höheren Dosen von gonadotropem Hormon angewandt worden. Es ergab sich so die Möglichkeit, an einem Krankengut, das etwa der gleichen Gegend entstammt, die bisher ausgeübte Art der Behandlung gegen die neue abzuwägen.

In jenen Fällen, die lang genug beobachtet wurden, war es möglich, Dauerresultate festzustellen.

Im gesamten Material der Frauenklinik von Januar des Jahres 1931 bis März 1937 fanden sich nur 32 verwertbare Fälle. Angeführt werden nur solche von nicht klimakterischer Follikelpersistenz bis zum 41. Lebensjahr einschließlich. Diese verhältnismäßig kleine Zahl erklärt sich so, daß alle jene nicht berücksichtigt wurden, von denen keine histologischen Präparate vorhanden waren. Es handelte sich meistens dann um solche Patientinnen, wo die Diagnose früher in einem pathologischen Institut außerhalb der Klinik gestellt worden war.

An die erwähnten 32 Frauen wurden Briefe gesandt, die folgende Fragen enthielten:

1. Wieviel Tage haben die einzelnen Blutungen nach der Behandlung in der Universitäts-Frauenklinik Bonn gedauert?
2. Wie lang waren im allgemeinen die Pausen zwischen den Blutungen, also die Zeit, während der garkeine Blutung bestand?
3. Ist noch einmal eine Blutung aufgetreten, die länger dauerte als 8 Tage?
4. Sind Sie deswegen noch einmal anderswo behandelt worden?
5. Wurde deshalb noch einmal eine Auskratzung vorgenommen?
6. Wurde wegen erneuter Blutungsstörung später operiert?
7. Wenn ja, welcher Art war diese Operation?
8. Hat sie Erfolg gehabt?

26 Antworten gingen ein. Alle waren verwertbar. Von 6 Patientinnen ging trotz wiederholter, persönlich gehaltener Anfrage kein Bericht ein. In einigen Fällen konnte der erhaltene Bescheid von dem behandelnden Arzt außerhalb der Klinik bestätigt werden.

Die Ergebnisse der Anfragen sind mit allen wissenwerten klinischen und therapeutischen Einzelheiten in der folgenden Tabelle wiedergegeben. Die Fälle sind chronologisch geordnet, sodaß der letzte die kürzeste Beobachtungsdauer aufweist. Auch innerhalb der einzelnen wurde bei den letzten 4 Rubriken genau auf die zeitliche Reihenfolge geachtet. Die Beobachtung selbst ist im Juni 1937 abgeschlossen worden.

Lfd. Nr.	Name	Gyn. Nr.	Alter	Wievielte Dauerblutung?	Blutung seit wieviel Wochen?	Therapie
1	Frl. P. S.	21/31	30 J.	zweite	6 Woch.	1. 11. 1930 Abrasio (draußen) 8. 1. 1931 „ (hier) 13. 1. 1931 Milz-Rö.-Bestr. 19. 1. 1931 Leber-Rö.-Bestr.
2	Frau A.F.	146/31	33 J.	vierte	2 Woch.	20. 7. 1930 Abrasio (draußen) 22. 10. 1930 „ „ 20. 1. 1931 „ „ hier: Hypophysin-Calcophysin-Kur. Leber-Milz-Bestr.
3	Frl. M. K.	1024/31	16 J.	fünfte	19 Woch.	13. 10. 1931 Abrasio (hier) 22. 2. 1932 Bluttransfusion Leber-Milz-Bestr.
4	Frau T. Sp.	149/33	40 J.	erste	4½ Woch.	15. 2. 1933 Abrasio (hier) Ergotin — Liquidrast

Hormonbehandlung	Regelartige Blutung im Anschluß an Hormonbehandlung	Weiterer Verlauf	Beobachtungsdauer
vom 14. 1.—23. 1. insges. injiziert: 2000 R.E. Prolan	nein	Dauernd Rezidive 1932 Abrasio (draußen) 1933 „ „ 1934 „ „ 1935 „ „ 1936 „ „ z. Zt. regelmäßige Blutungen	6 J.
am 25. 2. u. 26. 2. 31 insgesamt: 8 ccm Prolan 1000 R.E.	nein	Weiterhin Tempoanomalien. Februar 1932 Rezidiv Februar 1933 Abrasio (draußen) März 1932 Tiefenbestrahlg. (draußen) 7 Monate Blutungspause Januar 1932 Rezidiv, Myomoperation und Tiefenbestrahlung (draußen) Danach keine Blutungen mehr.	6 J.
vom 18. 11.—29. 11. 15 Injektionen Prolan — 2500 R.E., dazu 15 Tabletten Prolan	nein	Weiterhin nur Rezidive	5½ J.
—	—	In der ersten Zeit normale Regelblutungen. Jetzt alle $\frac{22—25}{6—9}$ Tage	4 J.

Lfd. Nr.	Name	Gyn. Nr.	Alter	Wievielte Dauerblutung?	Blutung seit wieviel Wochen?	Therapie
5	Frl. E.B.	502/33	29 J.	—	—	April 1932 Abrasio (draußen) Juni 1932 „ „ Sept. 1932 „ „ Dez. 1932 „ „ Jan. 1933 „ „ 20. 5. 1933 „ (hier)
				nicht genau feststellbar	4 Woch.	
						26. 6. 1933 Abrasio (hier)
					knapp 2 Woch.	
6	Frau G.F.	667/33	41 J.	vierte (mindestens)	2 Woch.	3. 7. 1933 Abrasio (hier) 1. 2. 1934 „ „ Ergotin-Liquidrast
7	Frl. M.E.	795/33	17 J.	zweite	9 Woch.	10. 7. 1933 Rö.-Bestrahl. (hier) 3. 8. 1933 Abrasio (hier) Leber-Milz-Bestrahlg. Hpophysin-Calcophysin-Kur
8	Frl. M.D.	364/34	40 J.	zweite	2½ Woch.	21. 3. 1934 Abrasio (hier) Ergotin-Liquidrast.
9	Frau M.A.	469/34	35 J.	unvollständ. Cyklen	Blutungsbeginn	17. 4. 1934 Abrasio (hier). (histol.: pathol. Proliferation). Ergotin.

Hormonbehandlung	Regelartige Blutung im Anschluß an Hormonbehandlung	Weiterer Verlauf	Beobachtungsdauer
Sept. 1932 Luteogan-Injkt. und Preloban (draußen) Dez. 1932 Prolankur (dr.) Jan. 1933 Luteogan-Injkt. (draußen) 29. 5. 1933 18 ccm 2. 6. 1933 20 ccm 7. 6. 1933 18 ccm Schwangerenblut intragluteal.	nein	Weiterhin Tempoanomalien u. Rezidive bis Mitte März 1934. Dann Rezidive.	
4. 6.—10 6. 1936 (wegen Rezidiv) ambulant: 30× 4000 R.E. Prolantabletten	nein		4 J.
30. 6.—1. 7. 1936 4 K.E. Proluton	nein	Sofort Rezidiv (ab Ende Juli 1936)	
27. 7.—4. 8. 1936 8 Ampullen Progestin (drauß.)	nein		
7. 8. 1936 415 ccm Schwangerenblut	ja	Eine Regel nach 4 Wochen, dann Pause	
7. 9. u. 8. 9. 1936 insges.: 16000 R.E. Prolan (prophylaktisch während Blutungspause).	ja	3 Regeln nach verkürztem Cyklus, dann Rezidive	
—	—	nur Rezidive 8. 2. 1934 Rö.-kastration (hier)	1 J.
—	—	Menses anfangs regelmäßig, dann Rezidiv. Deshalb Operation: (Entfernung einer Geschwulst a. re. Eierstock). Seitdem normale Regelblutungen.	4 J.
—	—	Normale Regelblutungen	3 J.
—	—	Anfangs Menses regelmäßig, dann Tempoanomalien und Dauerblutungen von 10—14 Tagen	3 J.

Lfd. Nr.	Name	Gyn. Nr.	Alter	Wievielte Dauerblutung?	Blutung seit wieviel Wochen?	Therapie
10	Frl. M. R.	587/34	21 J.	dritte	6 Woch.	15. 5. 1934 Abrasio (hier) Hypophysin-Calcophysin-Kur
11	Frau G. H.	727/34	31 J.	zweite (mindestens)	6 Woch.	3. 3. 1934 Abrasio (draußen) 26. 6. 1934 „ (hier) Hypophysin-Calcophysin-Kur
12	Frau H.R.	752/34	40 J.	vierte (mindestens)	4 Woch.	1933 2 × Abrasio (draußen) Febr. 1934 „ „ 3. 7. 1934 „ (hier)
13	Frau P.E.	994/34	36 J.	zweite	2 Woch.	15. 6. 1934 Abrasio (draußen) 30. 8. 1934 „ (hier)
14	Frau T. S.	15/35	22 J.	erste	10 Woch.	2. 1. 1935 Abrasio (hier) Ergotin-Calcophysin
15	FrauM.M.	548/35	33 J.	zweite	7 Woch.	25. 4. 1935 Abrasio (hier)
16	Frau H.K.	794/35	32 J.	erste	3 Woch.	27. 6. 1935 Abrasio (hier)
17	Frau H.H.	1045/35	41 J.	erste	3 Woch.	28. 7. 1935 Abrasio (hier) Ergotin

Hormonbehandlung	Regelartige Blutung im Anschluß an Hormonbehandlung	Weiterer Verlauf	Beobachtungsdauer
Progynon B. oleosum (dr.)			
Praehormon B. 2 × 2 Supp. wöchentlich mitgegeben.	—	Nach einer 3monatl. Blutungspause: Rezidiv.	3 J.
3 Injekt. Luteogan (drauß.)		Jetzt normale Regelblutungen.	
—	—	2 Monate Pause, dann 3 Monate etwa regelmäßig. Wieder Pause u. Rezidiv (unbehandelt). Dann 8 Mon. ungefähr regelmäßig, 5 Mon. Pause, seitdem normale Menses.	3 J.
Dem draußen behandelnden Arzt wurde geraten: 2 × 2 Supp. Praehormon B wöchentlich	—	Dauernd Tempoanomalien (Blutungsdauer 5–12 Tage)	3 J.
—	—	Erst Pause von 6 Wochen, dann Rezidiv; deshalb am 18. 1. 1935 Operat. draußen; welcher Art? Erfolg.	3 J.
9. 1.—11. 1. 1935 insgesamt: 3 Spritzen Luteogan (Praehormon B mitgegeben)	nein	Sofort Rezidiv, deshalb 2 × Abrasio und Operation draußen: Geschwulst am re. Eierstock entfernt; kein Erfolg	2½ J.
—	—	Anfangs Tempoanomalien, dann Rezid., deshalb draußen Abrasio u. Operation. Totalexstirpat. d. Uterus. (Dez. 1936).	2 J.
mitgegeben: 2 × 2 Supp. Praehormon B wöchentlich	—	Menses regelmäßig, aber mit Zwischenblutungen. Deshalb: April 1737 Resektion bd. Ovarien (draußen). Erfolg	2 J.
—	—	Tempoanomalien ohne Rezidiv	2 J.

Lfd. Nr.	Name	Gyn. Nr.	Alter	Wievielte Dauerblutung	Blutung seit wieviel Wochen?	Therapie
18	Frl. L. H.	1321/35	31 J.	zehnte (mindestens)	2 Woch.	1923—1935 7 × Abrasio (drß.) Styptica 1926 Rö.-Bestr. d. lk. Ovars. „ 4. 11. 1935 Abrasio (hier) 23. 11. 1935 Bluttransfusion
19	Frau M. H.	472/36	36 J.	fünfte (mindestens)	8 Woch.	5. 3. 1935 Abrasio (draußen) 20. 11. 1935 „ „ 19. 5. 1936 „ (hier)
20	Frau R. E.	883/36 178/37	32 J.	dritte	5 Woch.	Nov. 1935 Abrasio (draußen) Jan. 1936 „ „ Febr. 1936 Rö.-Bestr. „ 3. 10. 1936 Abrasio (hier) 25. 3. 1937 „ „ (histol.: keine Sekretionszeichen)
21	Fr. M. Sch.	927/36	33 J.	vierte (mindestens) (sogen. kurzfristiger Typ)	2½ Woch.	16. 10. 1936 Abrasio (hier)
22	Frau A. T.	1015/36	39 J.	dritte	6 Woch.	15. 8. 1936 Abrasio (draußen) 12. 11. 1936 „ (hier)
23	Frau T. R.	37/37	29 J.	siebente (mindestens) (sogen. kurzfr. Typ)	2 Woch.	1930 Abrasio (draußen) 1931 Laparat.: Uterus antefixiert 1932 Abrasio (draußen) 14. 1 1937 Abrasio (hier)

Hormonbehandlung	Regelartige Blutung im Anschluß an Hormonbehandlung	Weiterer Verlauf	Beobachtungsdauer
2. 11.—4. 11. 1935 insges. injiziert: 1300 R.E. Prolan 4. 11. 1935 250 ccm Schwangerenblut 6. 11. 8. 11. insgesamt: 1500 R.E. Prolan	nein	Normale Regelblutungen bis Dez. 1936. Dann Rezidiv. Abrasio u. Behandlung mit Luteoglandol (draußen). Danach normale Menses. Seit 10. 6. 37 Rezidiv	1½ J.
19. 5. 1936 325 ccm Schwangerenblut	nein	vom 26. 5.—19. 7. 1936 Blutungspause, dann eine Regel, danach Rezidiv	1 J.
hier: 27. 9.—1. 10. 1936 insges.: 75 mg Progesteron 1. 10. 1936 5000 R.E. Prolan 19 3.—23. 3. 1937 9 K.E. Progestin bezw. Luteogan		Blutungspause 7. 10.—29. 11. 1936, danach 4 Mon. Tempoanomalien mit leichten Zwischenblutungen Anfang März Rezidiv	6 Mon.
8. 4.—9. 4. 1937 10000 R.E. Prolan (prophylaktisch während Blutungspause)	ja	Bisher 2 normale Menses	2 Mon.
11. 10. 1936 2 × 5000 R.E. Prolan 11. 10.—15. 10. 1936 6 × 7,5 mg Progesteron	nein	Sofort Rezidiv. Mitte Nov. 1936: Resektion d. re. Ovars u. Wegnahme d. lk. Adnexe (draußen) kein Erfolg	7 Mon.
7. 11. 1936 2 × 5000 R.E. Prolan	ja	2 Monate Tempoanomalien, dann 5 Mon. Blutungspause, danach wieder 1 Regel	8 Mon.
Ambulant: 1., 2. u. 3. 2. 1937 4000, 6000, 4000 R.E. Prolan (prophylaktisch während Blutungspause)	ja	Eine normale Regelblutung, dann Pause. A. Z. R. negativ.	5 Mon.

Lfd. Nr	Name	Gyn. Nr.	Alter	Wievielte Dauerblutung?	Blutung seit wieviel Wochen?	Therapie
24	Frau A.M.	6¹/37	32 J.	sechste (mindestens) (sogen. kurzfr. Typ)	2 Woch.	April 1936 Abrasio (draußen) 18. 6. 1936 „ „
25	Frau A.W.	144/37	32 J.	vierte	2 Woch.	Ende Nov. 1936 Abrasio (hier)
26	Frau M.L.	239/37	37 J.	eine	2½ Woch.	25. 3. 1937 Abrasio (hier)

Hormonbehandlung	Regelartige Blutung im Anschluß an Hormonbehandlung	Weiterer Verlauf	Beobachtungsdauer
21. 1. 1937 420 ccm Schwangerenblut 25. 1. 1937 2000 R.E. Prolan 26. 1. 1937 4000 R.E. Prolan	ja	Leichte Tempoanomalien, ohne Rezidiv	5 Mon.
20. 2.—27. 2. 1937 10 K.E. Progestin bezw. Luteogan	nein	Eine fragliche Regel, dann Rezidiv. Sofort Rezidive.	6 Mon.
8. 5. 1937 530 cxm Schwangerenblut	ja		
—	—	Normale Menses	3 Mon.

In der Klinik wurden 14 Patientinnen behandelt, entweder nur durch Abrasio oder auch durch anschließende Verabreichung von Haemostyptica bezw. Röntgenbestrahlung. Bei 6 von ihnen kam es zu einer Regularisierung des Cyklus, wenigstens für eine gewisse Zeit. (Nr. 4, 7, 8, 9, 16 und 26). In 3 Fällen sind später wieder Rezidive aufgetreten (Nr. 7, 9 und 16). Bei 4 weiteren (Nr. 11, 12, 15 und 17) traten im Anschluß an die Abrasio Tempoanomalien auf, zum Teil mit großen Pausen. Bei einer Patientin (Nr. 15) erfolgte ein Rückfall. Vier Frauen bekamen nach der Abrasio ein Rezidiv. Der Überblick zeigt, daß in 8 von 14 Fällen innerhalb der Beobachtungszeit Rückfälle aufgetreten sind. Dagegen erscheint der Prozentsatz der zeitlichen Erfolge, worunter das Ausbleiben von Dauerblutungen zu verstehen ist, und zwar gleichgültig, ob es zu normalen Menses oder Tempoanomalien kam, bei 10 von 14 Frauen, auffallend groß.

Die Abrasio und die Behandlung mit Corpus luteum-Hormon bis zu 10 K.E. sind bei 3 Frauen zur Anwendung gekommen (Nr. 5, 14 und 25). In diesen Fällen ließ sich das sofortige Auftreten von Rückfällen nicht vermeiden.

Fast gleich schlecht sind die Ergebnisse der Behandlung mit Abrasio und Zufuhr von Prolan bis zu 2500 R.E. (Nr. 1, 2 und 3). Wenn auch bei einer Patientin (Nr. 2) anfangs Tempoanomalien auftraten, haben diese im weiteren Verlauf doch wieder Dauerblutungen Platz gemacht.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß bei manchen Fällen in der Tabelle die Notiz vermerkt ist: „Praehormon B Suppositorien mitgegeben". Diese Therapie wird in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt. Es ist nämlich nicht bekannt, ob die Zäpfchen wirklich eingeführt wurden. Außerdem darf man berechtigterweise zweifeln, ob aus den nur wenig Hormon enthaltenden Suppositorien überhaupt gonadotroper Wirkstoff in die Blutbahn gelangt.

Weitaus bessere Erfolge ließen sich mit großen Dosen von gonadotropem Hormon erzielen. Es ist gleich, ob eine Abrasio voraus ging oder nicht. Acht Patientinnen sind auf diese

Art behandelt worden (Nr. 5 und 18—24) und zwar 2 davon zweimal (Nr. 5 und 20). Zwei weitere erhielten außerdem höhere Mengen von Corpus luteum-Hormon (Nr. 20 und 21). Nur bei einer Frau trat sofort ein Rezidiv auf (Nr. 21). Siebenmal kam es im Anschluß an die Behandlung zu Tempoanomalien (Nr. 5 [2×], 19, 20 und 22—24). Bei 2 anderen Patientinnen (Nr. 18 und 20) traten regelmäßige Menses auf. Bei 2 der genannten Frauen (Nr. 5 und 19) kam es jedoch nach wenigen Monaten schon zu wiederholten Rückfällen; bei einer weiteren (Nr. 18) nach einem Jahr. Außerdem darf bei der Beurteilung der Ergebnisse nicht vergessen werden, daß die Beobachtungszeit in den meisten Fällen nicht sehr lang war. Andererseits handelte es sich bei vielen Patientinnen um äußerst hartnäckige Erkrankungen, was aus der Zahl der vor der Hormontherapie erfolgten Abrasionen (Nr. 5, 18, 19 und 20) und aus der Zahl der voraufgegangenen Dauerblutungen (z. B. Nr. 5, 18, 19, 21, 23 und 24) hervorgeht. Ob die großen Dosen von Corpus luteum-Hormon, die nur in 2 Fällen neben Prolan angewandt wurden, einen Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung hatten (Nr. 20 und 21), läßt sich nicht sicher sagen.

Eine eindeutige Beurteilung der Dauererfolge dieser Hormontherapie ist also deshalb noch nicht möglich, weil die Beobachtungszeit nicht ausreicht und die Anzahl der Fälle zu klein ist. Dennoch erscheint eine Zusammenstellung wie die vorliegende nützlich. Sie gibt gewisse Anhaltspunkte über den Wert der Hormontherapie mit großen Dosen. Jedoch die Feststellung, daß auch diese Behandlung Rezidive mit Sicherheit nicht verhindert, läßt sich kaum leugnen. Dennoch ist sie der bisher geübten konservativen Therapie ohne Hormone offenbar überlegen. Außerdem ist dieses die einzige Methode, die im geschlechtsreifen Alter Röntgenbestrahlungen und verstümmelnde Operationen ersetzen kann, wenn auch manchmal nach mehrfacher Anwendung. Die Tabelle zeigt, daß es notwendig ist, auf diese Tatsache hinzuweisen. In nicht weniger als 7 Fällen (Nr. 2, 7, 13, 14, 15, 16 und 21) ist vorzeitig, d. h. vor Vollen-

dung des 42. Lebensjahres, wegen wiederholter Rezidive entweder eine Röntgenbestrahlung oder eine Operation der Adnexe bezw. des Uterus vorgenommen worden. Es geschah dies jedesmal außerhalb der Klinik.

Man kann aus dieser Tatsache entnehmen, daß die Hormontherapie noch keinen Eingang in die allgemeine Praxis genommen hat, was durchaus verständlich ist, wenn man die Preise für die Präparate kennt. Dies zeigt aber andererseits auch, daß offenbar noch kaum mit einem Erfolg der Hormonbehandlung in der Außenpraxis gerechnet wird. Erforderlich ist, daß jeder Arzt mehr als bisher die Möglichkeiten einer solchen Therapie erwägt. So würde in Zukunft sicher manch einer jungen Frau eine Operation erspart. Vielleicht werden auch die vorläufig noch recht erheblichen Preise für das Hormon infolge der vermehrten Nachfrage sinken. Weitere Erfahrungen müssen zeigen, ob das Corpus luteum-Hormon oder die gonadotropen Wirkstoffe, unter diesen wieder die Schwangerenbluttransfusion oder Fabrikpräparate vorzuziehen sind.

Was die Dosierungsfrage bei der Verwendung von gonadotropem Hormon betrifft, so ist schon von Büttner in seiner Habilitationsarbeit darauf hingewiesen worden, daß man bei der Schwangerenblutübertragung niemals weiß, wie groß die Menge der Hormone ist, die der Patientin damit zugeführt wird. In 250—400 ccm Blut sind keineswegs immer die zur Luteinisierung des Follikels nötige Anzahl von M. E. enthalten.

Bei der Behandlung mit Fabrikpräparaten kommt man wahrscheinlich mit den bisher im Handel befindlichen Hormonmengen nicht aus („Prolan", „Pregnyl", „Horpan" usw.). Ein Teil der hier veröffentlichten Erfolge wurde nur dadurch ermöglicht, daß uns die Firma Bayer „Prolan" in Ampullen zu 2000 R. E. bereitwilligst zur Verfügung stellte. Auch an dieser Stelle sei ihr dafür nochmals gedankt.

Zusammenfassung.

1) Die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten der Follikelpersistenz werden aufgezählt und ihre Vor- und Nachteile geschildert.
2) Es wird ein Überblick über die bisher veröffentlichten Dauererfolge der Therapie mit Corpus luteum und gonadotropem Hormon gegeben.
3) 26 Fälle von nicht klimakterischer glandulärer Hyperplasie der Universitäts-Frauenklinik Bonn aus den Jahren 1931 bis Anfang 1937 werden in einer Tabelle mit allen klinischen und therapeutischen Einzelheiten zusammengestellt.
4) Die früher üblichen konservativen Behandlungsmethoden (Abrasio, Haemostyptica u. a.) erzielten wohl Erfolge. In der Mehrzahl der Fälle aber kam es früher oder später zu Rezidiven.
5) Durch Zugabe kleiner Mengen von gonadotropem oder von Corpus luteum-Hormon liessen sich die Ergebnisse nicht verbessern.
6) Mit größeren Dosen beider Hormone ist jede Dauerblutung aus glandulär-hyperplastischer Schleimhaut infolge von Follikelpersistenz sicher zu stillen, vorausgesetzt, daß die verabreichten Mengen genügend groß sind. Zur Beurteilung der Dauerergebnisse dieser Therapie, insbesondere mit gonadotropem Hormon, reicht einmal die bisherige Beobachtungszeit nicht aus; andererseits ist das Auftreten von Rückfällen danach nicht ausgeschlossen, wenn sie sich auch nicht im unmittelbaren Anschluß an die Hormonbehandlung zeigen.
7) Wenn auch durch große Hormondosen Rezidive mit Sicherheit nicht verhindert werden können, gehört nur dieser Behandlungsmethode die Zukunft. Sie allein — und sei es durch wiederholte Anwendung — bewahrt die Patientinnen vor verstümmelnden Operationen. Ob das Corpus luteum-Hormon oder der gonadotrope Wirkstoff vorzuziehen ist, müssen weitere Erfahrungen lehren.

Zum Schluß spreche ich Herrn Prof. Dr. Siebke meinen aufrichtigsten Dank aus für die Überlassung des Themas und Herrn Prof. Dr. Rupp für die freundliche Übernahme des Korreferates. Herrn Dr. med. habil. Büttner sei gedankt für die stets anregende und liebenswürdige Unterstützung bei der Arbeit.

Literaturverzeichnis.

Adler: Mschr. Geburtsh. 1932, 90, 340.
Aschheim u. Zondek: Archiv Gynäk. Bd. 130.
Anselimo u. Hoffmann: Zentralbl. Geburtsh. III, 126.
Büttner: Habilitationsschrift bei der Med. Fakultät Bonn.
Clauberg: Zentralbl. Gynäk. 1930, Nr. 19, Nr. 43.
„ „ 1932, 2460.
„ „ 1933, 47.
Dtsch. med. Wschr. 1933, I, 526.
Archiv Gynäk. 1933, 61.
Damm: Zentralbl. Gynäk. 1935, 567.
Esch: Zentralbl. Gynäk. 1930, Nr. 1.
Ehrhardt u. Winkler: Dtsch. med. Wschr. 1935, I, 127.
Fuchs: Zentralbl. Gynäk. 1936, 1570.
„ „ 1934, 46,
Goecke: Zentralbl. Gynäk. 1934, 788.
Heinemann: Zentralbl. Gynäk. 1933, 2055.
Holzapfel: Mschr. Geburtsh. 97, H. 5, 269.
Kaufmann: Med. Klin. 1932, Nr. 28, 955.
Kraatz: Zentralbl. Gynäk. 1936, 1329.
v. Miklulicz-Radecki: Med. Klin. 1934, I, 959.
Novak: Med. Klin. 1926, 871.
Runge: Zentralbl. Gynäk. 1933, I, 11.
Med. Wschr. 1934, 1796.
Archiv Gynäk. 156, 27.
Seitz: Mschr. Geburtsh. 1936, 102.
„ „ 1929, 84.
Schröder: Zentralbl. Gynäk. 1922, Nr. 5.
„ „ 1933, Nr. 1.
Dtsch. med. Wschr. 1929, I, 3.
Münch. med. Wschr. 1930, II, 1755.
Handb. der Gynäk. von Stoeckel Bd. I, Teil II, München 1928.
Siebke: Ztralbl. Gynäk. 1930, I, 195.
Mschr. Geburtsh. 95, 298.
Med. Klin. 1933, Nr. 47.
„ „ 1934, Nr. 5.
Archiv Gynäk. 146, 417.

Stoeckel: Archiv Gynäk. 156.
Tietze: Archiv Gynäk. 1930, 680.
„ „ 1934, 155, 526.
„ „ 1934, 156, 35.
„ „ 1934, 155.
Zentralbl. Geburtsh. 108, 79.
„ „ 108, 179.
Dtsch. med. Wschr. 1932, 108, 79.
Vogel u. Prokrowsky: Mschr. Geburtsh. 103, 146.
Volk: Zentralbl. Gyn. 1936, III, 2743.

Lebenslauf.

Am 20. März 1910 wurde ich als Tochter des Justizinspektors Wilhelm Kallewegge und seiner Ehefrau Sophia, geb. Wahle in Merseburg geboren. In Bochum besuchte ich bis Obersekunda das Hildegardislyzeum, in St. Mauriß/Münster das Oberlyzeum, wo ich Ostern 1930 meine Reifeprüfung ablegte. Ich studierte Medizin in Heidelberg, Freiburg, Graz, München und Bonn. An der erstgenannten Universität bestand ich im Sommersemester 1932 die ärztliche Vorprüfung und im Sommersemester 1936 in Bonn das medizinische Staatsexamen.